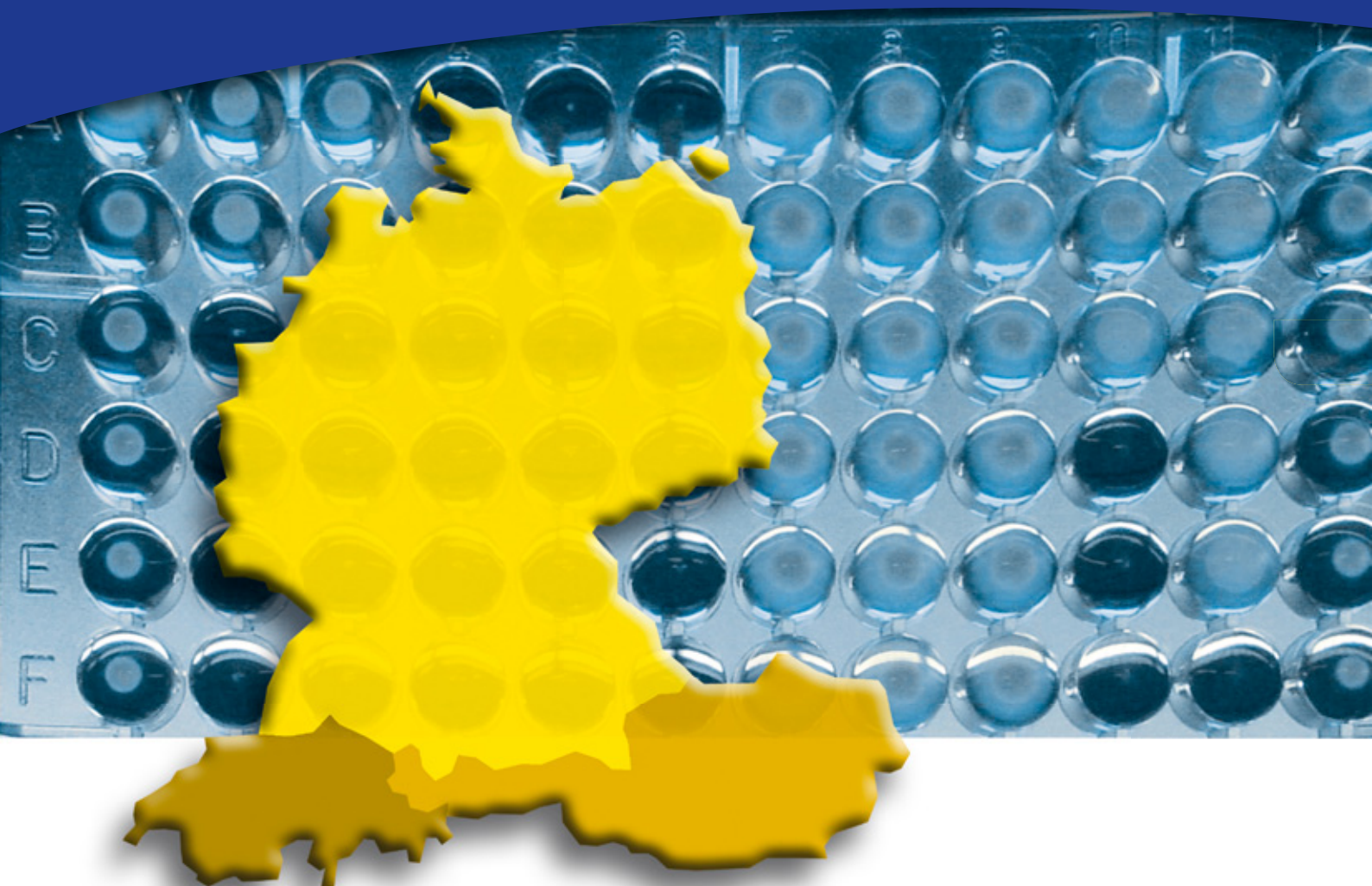


Michael Kresken, Andreas H. Groll, Cornelia Lass-Flörl
und Barbara Körber-Irrgang für die Studiengruppe

PEG-Resistenzstudie



Epidemiologie und Resistenzsituation bei *Candida*-Isolaten aus Blut und anderen primär sterilen Körperregionen gegenüber Antimykotika

Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie
der Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz*
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
aus dem Jahre 2010 – In Zusammenarbeit mit der Sektion Antimykotische
Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.



Vorbemerkung

Nach Erstellung des vorliegenden Berichtes hat das EUCAST erstmalig Grenzwerte für Micafungin bei *Candida albicans* (S: $\leq 0,016$ mg/l, R: $> 0,016$ mg/l), Fluconazol und Micafungin bei *Candida glabrata* (S: $\leq 0,002$ mg/l, R: > 32 mg/l bzw. S: $\leq 0,03$ mg/l, R: $> 0,03$ mg/l) sowie Anidulafungin und Micafungin bei *Candida parapsilosis* (S: $\leq 0,002$ mg/l, R: > 4 mg/l bzw. S: $\leq 0,002$ mg/l, R: > 2 mg/l) veröffentlicht (siehe Version 6.1 vom 11.3.2013; http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_6.1.pdf).

Unter Anwendung der Grenzwerte und bei photometrischer Bestimmung der MHK-Werte (Wellenlängen 405 und 450 nm) wurden 3 (0,9%) bzw. 5 (1,5%) *Candida-albicans*-Stämme als Micafungin-resistent bewertet. Bei *Candida-glabrata* fand sich ein Isolat (0,9%) mit Micafungin-Resistenz. Weiterhin wiesen 7 (6,0%) bzw. 8 Stämme (6,9%) eine Fluconazol-Resistenz auf, während die Empfindlichkeit der übrigen Stämme im intermediären Bereich lag. Eine intermediäre Empfindlichkeit zeigten auch die 27 Stämme von *Candida parapsilosis* gegen Micafungin und Anidulafungin (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle: Verhältnis der empfindlichen zu den resistenten Stämmen von *Candida albicans*, *Candida glabrata* und *Candida parapsilosis* (Ergebnisse n. 24-stündiger Inkubation)

Antimykotikum	Messung bei 405 nm			Messung bei 450 nm		
	%-S	%-I	%-R	%-S	%-I	%-R
<i>Candida albicans</i> (n=339)						
Micafungin	99,1	–	0,9	98,5	–	1,5
<i>Candida glabrata</i> (n=116)						
Micafungin	99,1	–	0,9	99,1	–	0,9
Fluconazol	0,0	94,0	6,0	0,0	93,1	6,9
<i>Candida parapsilosis</i> (n=27)						
Micafungin	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0
Anidulafungin	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0

Erläuterungen: %-S, Prozentsatz sensibler Stämme; %-I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %-R, Prozentsatz resistenter Stämme

Autoren

Prof. Dr. Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische
Forschung und Kommunikation mbH
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20 · 53359 Rheinbach
Telefon: 02226 908-912
Telefax: 02226 908-918
E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Prof. Dr. Andreas H. Groll

Westfälische Wilhelms-Universität
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Albert-Schweitzer-Straße 33 · 48149 Münster
Telefon: 0251 835280-1
Telefax: 0251 835280-4
E-Mail: andreash.groll@ukmuenster.de

Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl

Medizinische Universität Innsbruck
Bakteriologie & Krankenhaushygiene
Fritz-Pregl-Straße 3 / III · 6020 Innsbruck
Telefon: +43 (0)512 900370725
Telefax: +43 (0)512 900373700
E-Mail: cornelia.lass-floerl@i-med.ac.at

Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische
Forschung und Kommunikation mbH
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
Telefon: 02226 908-921
Telefax: 02226 908-919
E-Mail: barbara.koerber-irrgang@
antiinfectives-intelligence.de

Zitat

Kresken M., Groll A. H., Lass-Flörl C. und Körber-Irrgang B. für die Studiengruppe

Epidemiologie und Resistenzsituation bei
Candida-Isolaten aus Blut und anderen primär sterilen
Körperregionen gegenüber Antimykotika.
Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen
Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
e.V. aus dem Jahre 2010.
Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2013.

Herausgeber

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft

Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz
Von-Liebig-Straße 20 · 53359 Rheinbach

Verlag

Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH

Von-Liebig-Straße 20 · 53359 Rheinbach

Grafische Gestaltung

federbusch-design

Matthias-Grünewald-Straße 1–3 · 53175 Bonn
Telefon: 0228 92688-08
Telefax: 0228 92688-09
E-Mail: mail@federbusch-design.de

Druck

Warlich Druck Meckenheim GmbH

Am Hambuch 5 · 53340 Meckenheim
Telefon: 02225 9216-0
Telefax: 02225 9216-33
E-Mail: warlich@warlich.de

Auflage

1. Auflage, 2013

Copyright

Die Vervielfältigung (gleich welcher Art), auch von
Teilen des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen
Genehmigung der Herausgeber.

ISBN

978-3-00-040995-0

Allgemeine Informationen

Die Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) untersucht seit 1975 im Rahmen regelmäßiger Datenerhebungen (Longitudinalstudie) die Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterien-Spezies gegenüber Antibiotika im mitteleuropäischen Raum (PEG-Resistenzstudie). Die Untersuchungen wurden zuletzt im Jahr 2007 durchgeführt. Ein Merkmal der Studie ist der hohe Qualitätsstandard, der u.a. dadurch gewährleistet wird, dass alle in einer Erhebungsperiode gesammelten Isolate unter Verwendung einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika geprüft werden. Die Verwendung einheitlicher Methoden und Grenzwerte ist eine wesentliche Voraussetzung für die Interpretation der Messergebnisse, da Aussagen, die auf unterschiedlichen Testmethoden und uneinheitlichen Bewertungsgrenzen beruhen, nur schwer miteinander vergleichbar sind.

Die PEG-Resistenzstudie im Jahr 2010 wurde erstmals in der Form von vier Teilprojekten durchgeführt:

1. Teilprojekt N

Projekt mit bakteriellen Infektionserregern aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich

2. Teilprojekt H

Projekt mit bakteriellen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich

3. Teilprojekt C

Projekt mit *Candida*-Isolaten aus Blut u.a. sterilen Körperregionen – in Kooperation mit der Sektion Antimykotische Chemotherapie

4. Teilprojekt G

Projekt mit Gonokokken

Neu ist auch, dass alle Bakterien-/*Candida*-Stämme zur Re-Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung an ein Referenzlabor versendet wurden. Die Stämme aus den Teilprojekten N, H und C wurden im Labor der Antiinfectives Intelligence GmbH in Rheinbach und die Gonokokken im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, untersucht.

Die Studie wurde mit Mitteln der Pharmazeutischen Industrie finanziert. Folgende Firmen waren an der Finanzierung von Teilprojekt C beteiligt:

- Astellas Pharma GmbH
- Gilead Sciences GmbH
- MSD Sharp & Dohme GmbH
- Pfizer Pharma GmbH

Die Arbeitsgemeinschaft dankt den Sponsoren für die finanzielle Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt der Fa. Bruker Daltonik GmbH für die kostenlose Bereitstellung des MALDI-Biotyper und der Fa. Merlin Diagnostika GmbH für die Bereitstellung der In-vitro-Testsysteme zu Vorzugskonditionen. Ein weiterer Dank gilt der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Joachim Morschhäuser vom Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg für die Durchführung von molekularbiologischen Untersuchungen zur Fluconazol-Resistenz.

Leiter der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz

Prof. Dr. Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische
Forschung und Kommunikation mbH
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
Telefon: 02226 908-912
Telefax: 02226 908-918
E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Studienorganisation

Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische
Forschung und Kommunikation mbH
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
Telefon: 02226 908-921
Telefax: 02226 908-919
E-Mail: barbara.koerber-irrgang@
antiinfectives-intelligence.de

Leiter der Sektion Antimykotische Chemotherapie

Prof. Dr. Andreas H. Groll

Westfälische Wilhelms-Universität
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Albert-Schweitzer-Straße 33 · 48149 Münster
Telefon: 0251 835280-1
Telefax: 0251 835280-4
E-Mail: andreas.h.groll@ukmuenster.de

Stellvertretende Leiterin der Sektion Antimykotische Chemotherapie

Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl

Medizinische Universität Innsbruck
Bakteriologie & Krankenhaushygiene
Fritz-Pregl-Straße 3 / III · 6020 Innsbruck
Telefon: +43 (0)512 900370725
Telefax: +43 (0)512 900373700
E-Mail: cornelia.lass-floerl@i-med.ac.at

Studienzentren

Deutschland

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik

Labor Moers
47441 Moers
Verantwortlich: PD Dr. P. Finzer (jetzt Köln)

Universitätsklinikum Freiburg Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene

79106 Freiburg
Verantwortlich: Prof. Dr. U. Frank (jetzt Heidelberg),
Prof. Dr. D. Jonas

Medizinisches Versorgungszentrum Labor Dr. Gärtner & Kollegen

88212 Ravensburg
Verantwortlich: Prof. Dr. G. Funke

Ludwig-Maximilians-Universität Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

80336 München
Verantwortlich: PD Dr. S. Schubert, Dr. B. Würstl

Charité – Universitätsmedizin Berlin Institut für Mikrobiologie und Hygiene

12203 Berlin
Verantwortlich: Prof. Dr. U. Göbel, PD Dr. T. Adam

Städtisches Klinikum Karlsruhe Abteilung für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

76133 Karlsruhe
Verantwortlich: Dr. E. Kniehl, Dr. A. Becker

Universität Regensburg Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

93053 Regensburg
Verantwortlich: PD Dr. W. Schneider, S. Lukas

Universitätsklinikum Düsseldorf Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

40225 Düsseldorf
Verantwortlich: Prof. Dr. C. MacKenzie

Universitätsklinikum Bonn Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie

53105 Bonn
Verantwortlich: Prof. Dr. A. Hörauf,
Dr. S. Petersdorf (jetzt Düsseldorf)

Universitätsklinikum Gießen und Marburg Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

35043 Marburg
Verantwortlich: Prof. Dr. R. Mutters

Universitätsklinikum Münster Institut für Medizinische Mikrobiologie

48149 Münster
Verantwortlich: Prof. Dr. G. Peters, Prof. Dr. K. Becker

Universität Rostock Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene

18055 Rostock
Verantwortlich: Prof. Dr. Dr. A. Podbielski, Dr. M. Donat

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Institut für Infektionsmedizin**

24105 Kiel

Verantwortlich: Dr. S. Schubert

**Universitätsklinikum Köln
Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Hygiene**

50935 Köln

Verantwortlich: Prof. Dr. H. Seifert

**Johannes Gutenberg-Universität
Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Hygiene**

55131 Mainz

Verantwortlich: Dr. E. Siegel

**Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität
Institut für Medizinische Mikrobiologie**

07743 Jena

Verantwortlich: Prof. Dr. E. Straube, Prof. Dr. W. Pfister

**Klinikum Fulda gAG
Institut für Laboratoriumsmedizin**

36043 Fulda

Verantwortlich: PD Dr. H. Weißer, Dr. A. Haas

**Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Krankenhausthygiene**

60596 Frankfurt am Main

Verantwortlich: Prof. Dr. T. A. Wichelhaus

**Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Krankenhausthygiene**

30625 Hannover

Verantwortlich: Dr. S. Ziesing

**HELIOS Klinikum Emil von Behring
Institut für Mikrobiologie, Immunologie und
Laboratoriumsmedizin**

14165 Berlin

Verantwortlich: Prof. Dr. H. Rüssmann

Schweiz

**Universitätsspital Basel
Klinische Mikrobiologie**

4031 Basel

Verantwortlich: Dr. R. Frei

**Kantonsspital Aarau AG
Zentrum für Labormedizin**

5001 Aarau

Verantwortlich: Dr. H. Fankhauser

ADMED Microbiologie

2300 La Chaux-de-Fonds

Verantwortlich: Dr. H. H. Siegrist

Österreich

**Medizinische Universität Innsbruck
Sektion für Hygiene und Medizinische
Mikrobiologie**

6020 Innsbruck

Verantwortlich: Prof. Dr. C. Lass-Flörl, Dr. M. Fille

Referenzlabor

**Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für
klinisch-mikrobiologische Forschung und
Kommunikation mbH**

53359 Rheinbach

Verantwortlich: Prof. Dr. M. Kresken,

Dr. B. Körber-Irrgang

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung.....	9
3 Material und Methoden.....	10
3.1 Stichprobe	10
3.2 Antimykotika	10
3.3 Identifizierung der <i>Candida</i> -Isolate und Empfindlichkeitsprüfungen	10
3.4 Qualitätskontrolle.....	10
3.5 Datenerfassung und Datenauswertung	11
3.6 Grenzwerte.....	11
4 Ergebnisse.....	12
4.1 Demographische Daten.....	12
4.2 Überprüfung der Spezieszugehörigkeit.....	12
4.3 Qualität der Empfindlichkeitstestungen	13
4.4 Empfindlichkeit der Isolate von vermehrt isolierten Spezies gegenüber den Testsubstanzen.....	13
4.4.1 <i>Candida albicans</i>	13
4.4.2 <i>Candida glabrata</i>	13
4.4.3 <i>Candida krusei</i>	13
4.4.4 <i>Candida parapsilosis</i>	13
4.4.5 <i>Candida tropicalis</i>	14
4.5 Empfindlichkeit der Isolate von selten isolierten Spezies gegenüber den Testsubstanzen	14
4.6 Stämme mit unterschiedlicher S,I,R-Bewertung aufgrund der Messung bei den Wellenlängen 405 nm und 450 nm	14
4.7 Vergleich von konventionellem mit liposomalem Amphotericin B.....	14
5 Fazit.....	15
6 Literatur	16
7 Tabellen.....	17

1 Zusammenfassung

Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse über die Spezies-Verteilung und die Verbreitung von Antimykotikaresistenzen bei *Candida*-Isolaten aus Blut und anderen sterilen Materialien aus dem Teilprojekt C zusammen.

Im Zeitraum von Oktober 2010 bis September 2011 wurden in 24 Laboratorien (davon 20 in Deutschland, 3 in der Schweiz und eines in Österreich) insgesamt 542 *Candida*-Isolate konsekutiv gesammelt. Die Empfindlichkeitsprüfungen wurden in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence) mittels Mikrodilution entsprechend der Richtlinie des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) durchgeführt. Die Ablesung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) erfolgte photometrisch bei Wellenlängen von 405 und 450 nm. Zur Einstufung der Isolate als *sensibel*, *intermediär* bzw. *resistent* wurden, soweit vorhanden, die vom EUCAST in der Version 4.1 vom 14. März 2012 veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerte herangezogen.

Häufigste isolierte Spezies waren *Candida albicans* (62,5 %) und *Candida glabrata* (21,4 %), gefolgt von *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis* (je 5 %). Auf der Basis der gegenwärtig verfügbaren Grenzwerte

wurden bei 405 nm 2 Stämme von 522 auswertbaren Isolaten (0,38 %) als resistent gegen Amphotericin B bewertet bzw. ein Stamm von 495 Isolaten (0,2 %) als resistent gegen Anidulafungin und ein Stamm von 393 Isolaten (0,25 %) als resistent gegen Fluconazol. Bei 450 nm zeigten 7 der 522 getesteten Stämme (1,34 %) eine Resistenz gegen Amphotericin B, ein Stamm von 495 Isolaten (0,2 %) eine Resistenz gegen Anidulafungin und ein Stamm von 393 Isolaten (0,25 %) eine Resistenz gegen Fluconazol. Alle Stämme von *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis* waren sensibel gegen Posaconazol und Voriconazol.

Die höchste Resistenzrate unter den Azol-Derivaten betrug 0,3 % (*Candida albicans* gegenüber Fluconazol) und die höchste Resistenzrate gegenüber Anidulafungin 0,9 % (*Candida glabrata*). Vier von 13 *Candida-krusei*-Wildtypstämmen (30,8 %) wurden nach Messung bei einer Wellenlänge von 450 nm als Amphotericin-B-resistent bewertet. Die Mehrzahl der 27 Stämme von *Candida tropicalis* (70,4 %) zeigte verminderte Empfindlichkeit gegen 5-Fluorocytosin.

Zusammengefasst zeigt die aktuelle Erhebung eine Prädominanz von *Candida albicans* und eine insgesamt günstige Resistenzsituation bei invasiven *Candida*-Isolaten gegenüber Erstlinien-Antimykotika im mitteleuropäischen Raum.

2 Einleitung

Candida-Arten sind eine wichtige Ursache invasiver Infektionen bei hospitalisierten Patienten. In den USA wie auch in Deutschland stehen *Candida*-Arten an vierter Stelle nosokomialer Blutstrominfektionen, und in Abhängigkeit von der Gesamtmorbidität sind sie mit einer fallbezogenen Mortalitätsrate von bis zu 50 % assoziiert. Neben *Candida albicans* werden zunehmend Infektionen durch sog. non-*albicans Candida*-Arten beobachtet, die aufgrund von Resistenzen gegenüber derzeit verfügbaren Antimykotika von besonderer klinischer Relevanz sind [1-5].

Resistenzdaten aus Deutschland sind limitiert. In einer zwischen Juli 2004 und August 2005 durchgeführten Untersuchung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Systemische Mykosen wurden erstmals deutschlandweit Daten zu Erregerverteilung und Resistenz an einem Kollektiv von 561 *Candida*-Isolaten, die aus primär sterilen Materialien erhalten wurden, ermittelt. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden entsprechend der Richtlinie M27-A2 des Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) bestimmt. *Candida albicans* war die am häufigsten isolierte Spezies (58,5 %), gefolgt von *Candida glabrata* (19,1 %), *Candida parapsilosis* (8,0 %) und *Candida tropicalis* (7,5 %).

Unter allen getesteten Stämmen waren 3,7 % der Isolate resistent gegenüber Fluconazol, 0,4 % gegenüber Voriconazol und 0,5 % gegenüber Amphotericin B [6]. In einer zweiten, zwischen Oktober 2008 und März 2009 durchgeführten Untersuchung von 1.062 überwiegend (82,7 %) nicht-invasiven klinischen Isolaten zeigte sich eine ähnliche Erregerverteilung. Auf Basis einer Mikrodilutions-Methode des Deutschen Instituts für Normung (DIN) und variablen Kriterien der MHK-Interpretation war nahezu die Hälfte (48,9 %) der Isolate gegenüber allen verfügbaren Antimykotika empfindlich; keines der übrigen Isolate zeigte eine Resistenz gegen alle getesteten Antimykotika [7].

Der vorliegende Bericht informiert über die Ergebnisse einer Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zur Erregerverteilung und Resistenzsituation bei *Candida*-Isolaten aus Blut und anderen sterilen Materialien im Zeitraum Oktober 2010 bis September 2011. Die Empfindlichkeitsprüfungen wurden zentralisiert in einem Referenzlabor mittels Mikrodilution entsprechend der Richtlinie des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Die Interpretation erfolgte entsprechend den vom EUCAST veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerten.

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobe

An der Untersuchung waren 24 Labore für medizinische Mikrobiologie (davon 20 in Deutschland, 3 in der Schweiz und eines in Österreich) beteiligt. Jedes Labor wurde gebeten, 20 konsekutiv gesammelte *Candida*-Isolate in die Studie einzuschließen.

Wiederholte Isolierungen desselben Isolates von einem Patienten (identische Spezies) wurden nicht berücksichtigt, während mehrere *Candida*-Isolate unterschiedlicher Spezies von einem Patienten Eingang in die Studie finden konnten.

Folgende demographische und klinische Angaben wurden zu jedem Isolat dokumentiert: Labornummer, Genus und Spezies, Methode der Identifizierung, Isolierungsdatum, Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten, Art und Herkunft des Untersuchungsmaterials sowie Methodik und Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung im Routinelabor. Die Patienten-bezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst. Am Ende des Sammlungszeitraums wurden die Stämme zusammen mit den dokumentierten Daten an das Referenzlabor (Antifungives Intelligence) versendet. Dort wurde das Ergebnis der Erregeridentifizierung überprüft und die Empfindlichkeit der Erreger gegen eine Auswahl von Antimykotika mittels MHK-Bestimmung ermittelt.

3.2 Antimykotika

Folgende Antimykotika wurden in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen: konventionelles Amphoterin B, liposomales Amphoterin B, Anidulafungin, Caspofungin, Fluconazol, 5-Fluorocytosin, Itraconazol, Micafungin, Posaconazol und Voriconazol.

3.3 Identifizierung der *Candida*-Isolate und Empfindlichkeitsprüfungen

Die Überprüfung der Spezieszugehörigkeit im Referenzlabor erfolgte mit dem MALDI-Biotyper (Microflex, Bruker Daltonik GmbH, Bremen). Die minimalen Hemmkonzentrationen wurden mittels Mikrodilution entsprechend der Richtlinie des EUCAST (EUCAST Definitive Document EDef 7.1 [8]) bestimmt. Zu diesem Zweck wurden primär industriell gefertigte Mikrotitrationsplatten mit den Antimykotika in vakuum-getrockneter Form benutzt (Micronaut, Merlin Diagnostika, Bornheim). Für den Vergleich von konventionellem mit liposomalem Amphoterin B wurden frisch hergestellte

Antimykotikallösungen verwendet. Als Testmedium diente – entsprechend der Richtlinie des EUCAST – RPMI-1640-Medium (Sigma-Aldrich, Steinheim) mit Zusatz von 0,053 % w/v Phenolrot-Natriumsalz (AppliChem, Darmstadt), 2 % w/v Glucose und MOPS-Puffer [8].

Das Inokulum von ca. $1,5 \times 10^5$ KBE/ml wurde wie folgt hergestellt: Von einer 24 h alten Sabouraud-Agar-Kultur wurden einzeln liegende Kolonien entnommen und in 1,8 ml sterile NaCl-Lösung (0,9 %) überführt. Die Suspension wurde kräftig geschüttelt und die Trübung visuell auf den McFarland-Standard 4 eingestellt (ca. $1,2 \times 10^9$ KBE/ml). Von dieser Suspension wurden 250 µl in eine Petrischale mit 25 ml sterilem Testmedium gegeben. Bei 10 % der klinischen Isolate sowie bei jeder Testung der Referenzstämme wurde das Inokulum mittels Keimzahlbestimmung überprüft. Die Toleranzgrenzen betragen $0,5\text{--}2,5 \times 10^5$ KBE/ml.

In die Vertiefungen der industriell gefertigten Testplatten wurden je 200 µl und in die bereits mit 100 µl Antimykotikallösung gefüllten Vertiefungen der übrigen Platten je 100 µl der *Candida*-Suspension pipettiert. Die Füllmenge in den Vertiefungen betrug somit jeweils 200 µl. Die Platten wurden anschließend mit einer Folie verschlossen und bei 35°C inkubiert. Die Ablesung wurde photometrisch mit Hilfe eines Platten-Lesegerätes (Micronaut Skan, Labsystems, Helsinki) bei Wellenlängen von 405 und 450 nm durchgeführt. Die Messung erfolgte sowohl nach 24 h als auch nach 48 h. Das EUCAST empfiehlt primär die Messung bei 530 nm. Die Ablesung bei dieser Wellenlänge war aber aus technischen Gründen nicht möglich. Die Berechnung der MHK erfolgte strikt nach der Richtlinie des EUCAST [8]. Die MHK von Amphoterin B war die Konzentration, bei der das Inokulum um mindestens 90 % im Vergleich zur Wachstumskontrolle reduziert war. Die MHK-Werte der übrigen Antimykotika basierten auf der Reduktion des Inokulums um mindestens 50 %. Die EUCAST-Richtlinie empfiehlt die Ablesung der MHK-Werte nach 24 h. Nur diese Werte werden in dem vorliegenden Bericht dargestellt.

3.4 Qualitätskontrolle

Zur Sicherung der Qualitätskontrolle wurden die Referenzstämme *Candida krusei* (Synonym: *Issatchenkia orientalis*) ATCC 6258 und *Candida parapsilosis* ATCC 22019 an jedem Untersuchungstag mit in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen. Die Toleranzbereiche für die MHK-Werte der Testsubstanzen wurden dem

EUCAST Definitive Document EDef 7.2 entnommen [9].

3.5 Datenerfassung und Datenauswertung

Die MHK-Werte wurden zusammen mit den demographischen und klinischen Daten auf einer EDV-Anlage mittels Microsoft Excel erfasst und ausgewertet.

3.6 Grenzwerte

Zur Bewertung der im Referenzlabor ermittelten MHK-Werte wurden ausschließlich die vom EUCAST veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerte (Version 4.1 vom 14. März 2012) herangezogen [10]. Bislang hat das EUCAST Grenzwerte für Amphotericin B, Anidulafungin, Fluconazol, Posaconazol und Voriconazol publiziert (**Tabelle 1, s. S. 18**).

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 542 *Candida*-Isolate in die Studie eingeschlossen. Die Zahl der pro Labor gesammelten Isolate variierte zwischen 13 und 38 (Median 21,5)

(Abbildung 1).

Der Anteil der Isolate aus Blutkulturen betrug 70,3 %. 51,1 % der Isolate stammten von Patienten auf Intensivstationen, 46,7 % von Patienten auf Allgemeinstationen und 0,7 % von Patienten aus dem ambulanten Bereich. Von 8 Stämmen (1,5 %) war die Herkunft des Untersuchungsmaterials unbekannt. Die Mehrzahl der Patienten (57,6 %) war männlich. Die Altersverteilung der Patienten weist einen Median (Q1, Q3) von 65 (51, 74) Jahren auf.

4.2 Überprüfung der Spezieszugehörigkeit

Die Untersuchung mittels MALDI-Biotyper wurde als Referenzmethode der Erregeridentifizierung definiert. Die Überprüfung der Spezieszugehörigkeit ergab für 511 Stämme (94,3 %) ein übereinstimmendes Ergebnis. In 31 Fällen stimmte das Identifizierungsergebnis des Referenzlabors nicht mit dem Befund aus dem Routinelabor überein. Ein Stamm konnte mit dem MALDI-Biotyper nicht bis auf Speziesebene identifiziert werden. **Tabelle 2 (s. S. 19)** fasst die Ergebnisse der Untersuchungen zur Erregeridentifizierung im Referenzlabor zusammen. Häufigste Spezies war *Candida albicans* (62,5 %), gefolgt von *Candida glabrata* (21,4 %), *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis* (jeweils 5 %) sowie *Candida krusei* (2,4 %).

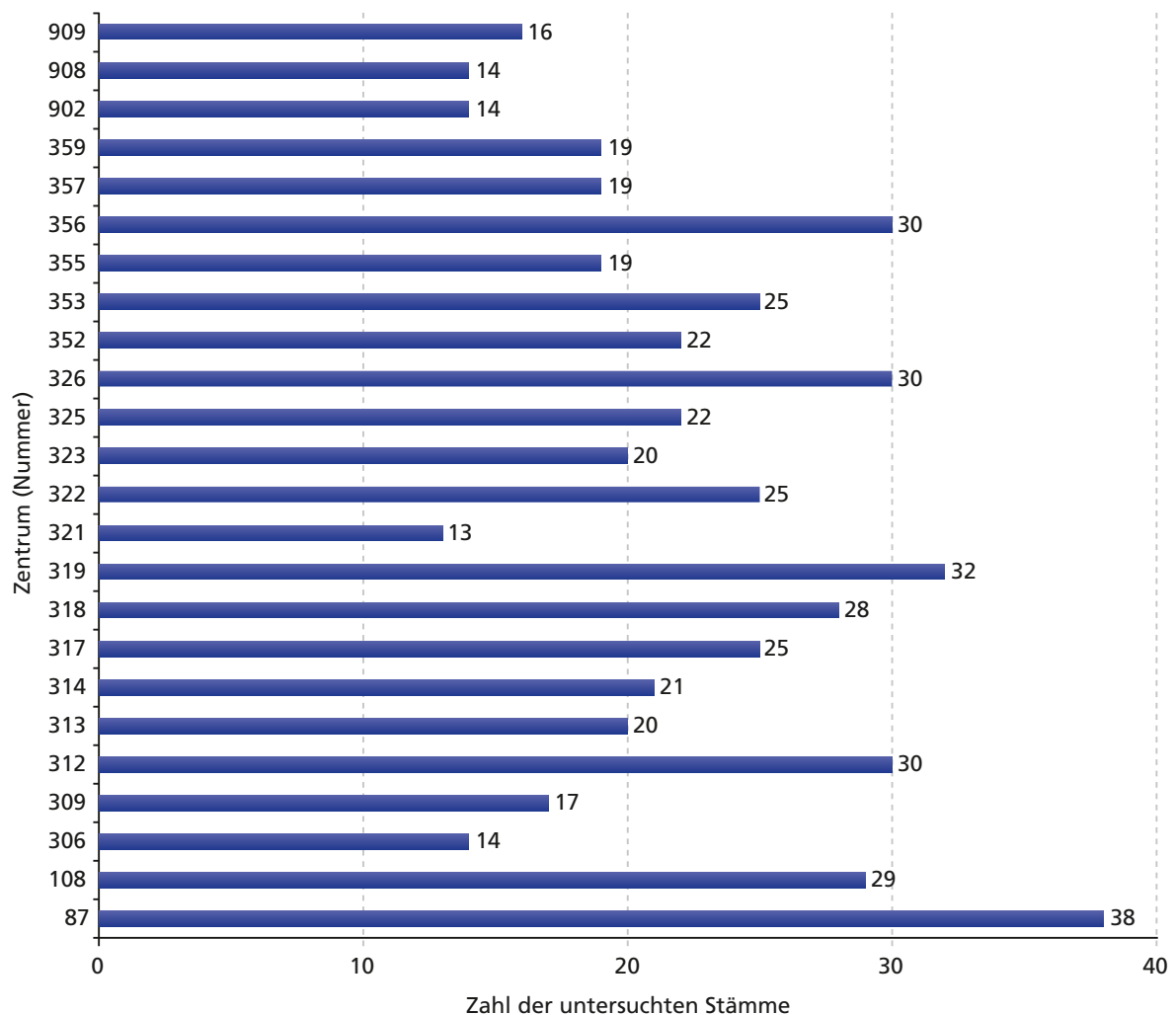


Abbildung 1: Untersuchte *Candida*-Stämme aufgeschlüsselt nach der Zahl der Isolate pro Zentrum

4.3 Qualität der Empfindlichkeitstestung

Die beiden Kontrollstämme wurden während des Zeitraums der Durchführung der Empfindlichkeitsprüfungen im Referenzlabor jeweils dreizehnmal in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen (**Tabellen 3a & 3b, s. S. 20, 21**). Die MHK-Werte stimmten mit den in der Richtlinie des EUCAST ausgewiesenen Toleranzbereichen, soweit vorhanden, durchweg gut überein [9]. Die MHK-Werte von 5-Fluorocytosin lagen aber bei beiden Wellenlängen jeweils nur in 10/13 (76,9 %) Fällen innerhalb der vorgegebenen Toleranzbereiche. Dabei konnte ein vom Normbereich abweichendes Inokulum als mögliche Ursache für die Divergenz ausgeschlossen werden.

4.4 Empfindlichkeit der Isolate von vermehrt isolierten Spezies gegenüber den Testsubstanzen

In den **Tabellen 4–8 (s. S. 22–26)** sind die Empfindlichkeitsdaten der fünf Spezies, von denen jeweils mindestens 10 Stämme untersucht wurden, gegenüber den Azol-Derivaten, Echinocandinen sowie 5-Fluorocytosin und konventionellem Amphotericin B zusammengestellt.

Die nach einer Inkubationszeit von 24 h mit beiden Wellenlängen (405 nm und 450 nm) ermittelten MHK-Werte werden dargestellt. Die Tabellen enthalten für jedes untersuchte Antimykotikum die Verteilung der MHK-Werte, die kumulative Verteilung in Prozent sowie (soweit vorhanden) die prozentuale Verteilung der Isolate nach den MHK-Werten auf die drei Bereiche *sensibel*, *intermediär* und *resistent*.

Die Messung der Trübung bei 450 nm resultierte fast durchweg in höheren minimalen Hemmkonzentrationen als die Ableseung bei 405 nm. Im Folgenden wird die Resistenzsituation bei den fünf Spezies betrachtet.

4.4.1 *Candida albicans*

Ein Stamm (PEG-10-53-15) wurde als Fluconazol-resistent bewertet (MHK ≥ 128 mg/l). Die Fluconazol-Resistenzrate betrug somit 0,3 %. Die MHK-Werte von Posaconazol ($\leq 0,031$ mg/l) und Voriconazol (0,063 mg/l) für diesen Stamm lagen jedoch im sensiblen Bereich. Die molekulare Charakterisierung der Fluconazol-Resistenz im Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg (Arbeitsgruppe Prof. Dr. Joachim Morschhäuser) ergab eine Überexpression des Gens CDR1. CDR1 ist eine Efflux-Pumpe aus der Familie der ABC (ATP-binding cassette)-Transporter [11].

Resistenz gegen Amphotericin B wurde einmal bei 405 nm und zweimal bei 450 nm beobachtet. Stamm PEG-10-103-52 zeigte bei beiden Wellenlängen zunächst eine MHK von 4 mg/l und bei wiederholter Testung eine MHK von 2 mg/l. Die MHK-Werte des zweiten Stammes (PEG-10-103-6; 0,5 mg/l bei 405 nm und 2 mg/l bei 450 nm) wurden in der Nachtestung bestätigt. Die Betrachtung der photometrischen Messwerte bei 450 nm ergab für beide resistenten Stämme, dass die geforderte 90 %ige Wachstumshemmung bei 1 mg/l um weniger als 2 % verfehlt wurde. Somit sind beide Stämme eher zur Wildtyppopulation zu zählen. Zwei weitere Stämme zeigten verminderte Empfindlichkeit gegen 5-Fluorocytosin. Anidulafungin war zu 100 % in vitro wirksam (**Tabellen 4a & 4b, s. S. 22**).

4.4.2 *Candida glabrata*

Ein Stamm (PEG-10-13-66) wurde als Anidulafungin-resistent eingestuft. Dementsprechend betrug die Resistenzrate 0,9 %. Unter Verwendung beider Wellenlängen wurde zunächst eine MHK von 0,125 mg/l und nach wiederholter Testung eine MHK von 0,5 mg/l ermittelt. Stamm PEG-10-13-66 zeigte zudem verminderte Empfindlichkeit gegenüber Caspofungin und Micafungin. Ferner wurde ein Stamm (PEG-10-61-81) bei 450 nm als Amphotericin-B-resistent bewertet. Die MHK betrug 2 mg/l. Der Stamm gehört aber vermutlich zur Wildtyppopulation, deren Peak-MHK bei 1 mg/l lag. Die MHK-Werte der Azol-Derivate streuten jeweils über einen großen Konzentrationsbereich (**Tabellen 5a & 5b, s. S. 23**).

4.4.3 *Candida krusei*

Bei einer Wellenlänge von 450 nm wurden vier Stämme (30,8 %) als Amphotericin-B-resistent (MHK 2 mg/l) bewertet. Ein Stamm (PEG-10-53-28) wurde zudem bei 405 nm als resistent eingestuft. In der Nachtestung lagen die MHK-Werte für drei Stämme nach Messung bei 450 nm ebenfalls bei 2 mg/l. Die Analyse der photometrischen Messergebnisse deutet darauf hin, dass alle vier Stämme jedoch vermutlich zur Wildtyppopulation gehören. Die MHK-Werte von Fluconazol variierten bei 405 nm zwischen 4 und 16 mg/l und bei 450 nm zwischen 8 und 32 mg/l. Stämme mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Echinocandinen wurden nicht gefunden (**Tabellen 6a & 6b, s. S. 24**).

4.4.4 *Candida parapsilosis*

Erwartungsgemäß wurden für die Echinocandine vergleichsweise hohe MHK-Werte bestimmt. Die MHK₅₀ lag meist bei 0,5 mg/l und die MHK₉₀ bei 1 mg/l. Ein

Stamm (PEG-10-72-26) zeigte aber eine deutlich verminderte Empfindlichkeit gegenüber Caspofungin bei 450 nm. Hier wurde der geforderte Wert von 50 % für die Reduzierung der Keimzahl bis zu einer Konzentration von 8 mg/l nicht erreicht. Bei einer Konzentration von 1 mg/l betrug die Reduktion der Keimzahl allerdings bereits 45,5 Prozentpunkte. Die Caspofungin-MHK bei 405 nm betrug 1 mg/l. Stämme mit einer Resistenz gegen Amphotericin B oder die Azol-Derivate wurden nicht beobachtet (**Tabellen 7a & 7b, s. S. 25**).

4.4.5 *Candida tropicalis*

Alle Stämme zeigten Empfindlichkeit gegenüber Amphotericin B, den Azol-Derivaten und Anidulafungin, jedoch 19/27 (70,4 %) verminderte Empfindlichkeit gegen 5-Fluorocytosin (**Tabellen 8a & 8b, s. S. 26**).

4.5 Empfindlichkeit der Isolate von selten isolierten Spezies gegenüber den Testsubstanzen

In **Tabelle 9a & 9b (s. S. 27, 28)** sind die Empfindlichkeitsdaten der 20 Isolate von Spezies mit jeweils weniger als 10 untersuchten Stämmen dargestellt. Ein Stamm von *Candida dubliniensis* zeigte bei beiden Wellenlängen eine verminderte Empfindlichkeit gegen Caspofungin und ein weiterer Stamm bei 450 nm, während ein Stamm von *Candida guilliermondii* bei beiden Wellenlängen eine reduzierte Sensibilität gegen Anidulafungin und Caspofungin erkennen ließ. *Candida lusitanae* PEG-10-80-39 wies gleichzeitig eine verminderte Empfindlichkeit gegen 5-Fluorocytosin und Fluconazol (MHK je 16 mg/l) auf. Dieses Resistenzmuster lässt als Ursache eine Mutation im Gen *fcy1* oder *fcy2* vermuten [12].

4.6 Stämme mit unterschiedlicher S,I,R-Bewertung aufgrund der Messung bei den Wellenlängen 405 nm und 450 nm

Bei 5 von 542 getesteten Stämmen (0,9 %) wurde nach Messung bei 405 nm und 450 nm eine unterschiedliche Bewertung der Empfindlichkeit gegenüber Amphotericin B erzielt. Dies betraf drei Stämme von *Candida krusei* und je einen Stamm von *Candida albicans* und *Candida glabrata*. Alle Stämme wurden bei 450 nm als resistent (MHK 2 mg/l) und bei 405 nm als sensibel (MHK 0,5 bzw. 1 mg/l) eingestuft. Für vier Stämme konnten die MHK-Werte in einer zweiten Testung bestätigt werden. Dem gegenüber zeigte *Candida krusei* PEG-10-53-35 im Wiederholungsversuch bei beiden Wellenlängen eine MHK von 1 mg/l (**Tabelle 10, s. S. 29**). Die Auswertung der photometrischen Messergebnisse bei 450 nm für die übrigen vier Stämme ergab, dass bei 1 mg/l die geforderte 90 %ige Hemmung des Wachstums um 1,3 Prozentpunkte bei *Candida albicans* PEG-10-103-6 und um 5,1 bis 8,5 Prozentpunkte bei den non-*albicans* Stämmen verfehlt wurde. Alle vier Stämme gehören somit vermutlich zur Wildtyppopulation der jeweiligen Spezies.

4.7 Vergleich von konventionellem mit liposomalem Amphotericin B

Der Vergleich der minimalen Hemmkonzentrationen von konventionellem mit liposomalem Amphotericin B ergab tendenziell niedrigere Werte zu Gunsten von liposomalem Amphotericin B (**Tabellen 11a & 11b, s. S. 30**). Dieselbe Beobachtung wurde bereits in einer früheren Studie gemacht [13].

5 Fazit

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen von Antimykotika wird stark von der Testmethodik beeinflusst. Wichtige Einflussfaktoren sind z.B. das Nährmedium, das Inokulum, die Inkubationszeit und die Art der Ablesung (visuell oder photometrisch bzw. Wahl der Wellenlänge bei photometrischer MHK-Bestimmung). Bereits geringe Abweichungen in der Methodik können zu veränderten Testergebnissen führen. Aus diesen Gründen ist nicht zuletzt für epidemiologische Untersuchungen wie der vorliegenden eine standardisierte Messung in einem Referenzlabor unter Einsatz einer international validierten und akzeptierten Methode erforderlich.

Häufigste isolierte Spezies waren *Candida albicans* (62,5 %) und *Candida glabrata* (21,4 %), gefolgt von *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis* (je 5 %). Auf der Basis der gegenwärtig verfügbaren Grenzwerte wurden bei 405 nm 2 Stämme von 522 auswertbaren Isolaten (0,38 %) als resistent gegen Amphotericin B bewertet bzw. ein Stamm von 495 Isolaten (0,2 %) als resistent gegen Anidulafungin und ein Stamm von 393 Isolaten (0,25 %) als resistent gegen Fluconazol. Bei 450 nm zeigten 7 der 522 getesteten Stämme (1,34 %)

eine Resistenz gegen Amphotericin B, ein Stamm von 495 Isolaten (0,2 %) eine Resistenz gegen Anidulafungin und ein Stamm von 393 Isolaten (0,25 %) eine Resistenz gegen Fluconazol. Alle Stämme von *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis* waren sensibel gegen Posaconazol und Voriconazol.

Die höchste Resistenzrate unter den Azol-Derivaten betrug 0,3 % (*Candida albicans* gegenüber Fluconazol) und die höchste Resistenzrate gegenüber Anidulafungin 0,9 % (*Candida glabrata*). Vier von 13 *Candida-krusei*-Wildtypstämmen (30,8 %) wurden nach Messung bei einer Wellenlänge von 450 nm als Amphotericin-B-resistent bewertet. Die Mehrzahl der 27 Stämme von *Candida tropicalis* (70,4 %) zeigte verminderte Empfindlichkeit gegen 5-Fluorocytosin.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen aus dem deutschsprachigen Raum an invasiven [6] und überwiegend nicht-invasiven Isolaten [7] zeigt die aktuelle Erhebung eine Prädominanz von *Candida albicans* und eine insgesamt günstige Resistenzsituation bei invasiven *Candida*-Isolaten gegenüber den zugelassenen Erstlinien-Antimykotika im mitteleuropäischen Raum.

6 Literatur

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 503-35.
2. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, Biraghi E, Canton E, Zimmermann K, Seaton S, Grillot R; ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 317-22.
3. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 309-17.
4. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108: 87-93.
5. Groll AH. Non-albicans *Candida* species. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108: 320.
6. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 424-8.
7. Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, Blum G, Lass-Flörl C, Fegeler W, Becker K; for the Antifungal Susceptibility Testing (AFST) Study Group. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses*. 2012; 55: e124-37.
8. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST Definitive Document EDef 7.1: Method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 398-405.
9. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST Definitive Document EDef 7.2: Method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for yeasts (March 2012). http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/EUCAST_EDef_7_2_revision.pdf.
10. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal agents. Breakpoint tables for interpretation of MICs (Version 4.1, 14 März 2012). Verfügbar online unter: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_4.1.pdf.
11. Morschhäuser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in *Candida albicans*. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1587: 240-8.
12. Florent M, Noel T, Ruprich-Robert G, Da Silva B, Fitton-Ouhabi V, Chastin C, Papon N, Chapeland-Leclerc F. Nonsense and missense mutations in *fcy2* and *fcy1* genes are responsible for flucytosin resistance and flucytosin-fluconazol cross-resistance in clinical isolates of *Candida lusitanae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 2982-90.
13. Lass-Flörl C, Mayr A, Perkhofer S, Hinterberger G, Hausdorfer J, Speth C, Fille M. Activities of antifungal agents against yeasts and filamentous fungi: assessment according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 3637-41.

7 Tabellen

Tabelle 1:	Spezies-spezifische klinische Grenzwerte nach EUCAST (Version 4.1, 14. März 2012)	18
Tabelle 2:	<i>Candida</i> -Isolate	19
Tabelle 3a:	Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte bei den Kontrollstämmen – Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm, 13 Bestimmungen	20
Tabelle 3b:	Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte bei den Kontrollstämmen – Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm, 13 Bestimmungen	21
Tabelle 4a:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida albicans</i> (n=339) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm).....	22
Tabelle 4b:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida albicans</i> (n=339) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm).....	22
Tabelle 5a:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida glabrata</i> (n=116) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm).....	23
Tabelle 5b:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida glabrata</i> (n=116) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm).....	23
Tabelle 6a:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida krusei</i> (n=13) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm).....	24
Tabelle 6b:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida krusei</i> (n=13) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm).....	24
Tabelle 7a:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida parapsilosis</i> (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm).....	25
Tabelle 7b:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida parapsilosis</i> (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm).....	25
Tabelle 8a:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida tropicalis</i> (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm).....	26
Tabelle 8b:	Häufigkeitsverteilung der Stämme von <i>Candida tropicalis</i> (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm).....	26
Tabelle 9a:	MHK-Werte (mg/l) der Isolate von seltenen <i>Candida</i> -Spezies (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm).....	27
Tabelle 9b:	MHK-Werte (mg/l) der Isolate von seltenen <i>Candida</i> -Spezies (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm).....	28
Tabelle 10:	Stämme mit unterschiedlicher S,I,R-Bewertung bei Messung mit den Wellenlängen 405 nm und 450 nm, zwei Testungen	29
Tabelle 11a:	Differenz zwischen den MHK-Werten von konventionellem und liposomalem Amphotericin B (24 h Inkubation, Wellenlänge 405 nm).....	30
Tabelle 11b:	Differenz zwischen den MHK-Werten von konventionellem und liposomalem Amphotericin B (24 h Inkubation, Wellenlänge 450 nm).....	30

Tabelle 1: Spezies-spezifische klinische Grenzwerte nach EUCAST (Version 4.1, 14. März 2012)

Antimykotikum	Spezies-spezifische Grenzwerte (S≤/R>)					
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>
Amphotericin B	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	IE
Anidulafungin	0,03/0,03	0,06/0,06	0,06/0,06	–	0,06/0,06	IE ¹
Fluconazol	2/4	IE ¹	–	2/4	2/4	IE ¹
Posaconazol	0,06/0,06	IE ¹	IE ¹	0,06/0,06	0,06/0,06	IE ¹
Voriconazol	0,125/0,125 ²	IE	IE	0,125/0,125 ²	0,125/0,125 ²	IE ¹

¹⁾ Die epidemiologischen „cut-off values“ (ECOFFs) sind für diese Spezies generell höher als jene für *C. albicans*.

²⁾ Resistente Stämme sind selten oder wurden bisher nicht berichtet. Bei derartigen Isolaten müssen die Identifizierungen und Empfindlichkeitsprüfungen nochmals durchgeführt werden.

Wenn sich die Ergebnisse bestätigen, muss das Isolat an ein Referenzlabor eingeschendet werden. Solange das Behandlungsergebnis einer Infektion mit einem resistenten Erreger nicht vorliegt, sollte der Erreger als „resistent“ angesehen werden.

– Die Durchführung einer Empfindlichkeitsprüfung wird nicht empfohlen, da die Spezies als wenig empfindlich gegenüber dem Wirkstoff angesehen wird.

IE „insufficient evidence“ (unzureichende Informationen); der Wirkstoff besitzt keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber Erregern der betreffenden Spezies. Die MHK kann berichtet werden, jedoch ohne Angabe eines Bewertungskriteriums (S, I oder R).

Tabelle 2: <i>Candida</i> -Isolate		
Spezies	n	%
<i>Candida albicans</i>	339	62,5
<i>Candida glabrata</i>	116	21,4
<i>Candida parapsilosis</i>	27	5,0
<i>Candida tropicalis</i>	27	5,0
<i>Candida krusei</i>	13	2,4
<i>Candida lusitanae</i>	7	1,3
<i>Candida dubliniensis</i>	6	1,1
<i>Candida guilliermondii</i>	2	0,4
<i>Candida kefyr</i>	2	0,4
<i>Candida norvegensis</i>	1	0,2
<i>Candida orthopsilosis</i>	1	0,2
<i>Candida</i> sp.	1	0,2
Gesamt	542	100,0

Tabelle 3a: Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte bei den Kontrollstämmen – Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm, 13 Bestimmungen

Antimykotikum	MHK (mg/l)													% der MHK-Werte im Toleranzbereich	
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32		64
Candida krusei ATCC 6258															
Amphotericin B	abs.	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
5-Fluorocytosin	abs.	0	0	0	0	0	2	10	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7	76,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	76,9
Fluconazol	abs.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	84,6	0,0	0,0	84,6
Voriconazol	abs.	0	0	1	4	7	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	7,7	30,8	53,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Posaconazol	abs.	0	2	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	15,4	30,8	38,5	15,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6
Micafungin	abs.	0	0	6	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	46,2	53,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
Anidulafungin	abs.	0	6	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	46,2	53,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Caspofungin	abs.	0	0	0	0	11	2	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6	15,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
Itraconazol	abs.	0	0	4	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	30,8	61,5	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
liposomales Amphotericin B	abs.	0	0	0	0	0	0	1	9	3	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7	69,2	23,1	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
Candida parapsilosis ATCC 22019															
Amphotericin B	abs.	0	0	0	2	4	0	7	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	15,4	30,8	0,0	53,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
5-Fluorocytosin	abs.	0	0	1	2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	7,7	15,4	76,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	76,9
Fluconazol	abs.	0	0	0	0	2	0	11	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	0,0	84,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6
Voriconazol	abs.	1	5	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	7,7	38,5	53,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	92,3
Posaconazol	abs.	0	4	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	30,8	61,5	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Micafungin	abs.	0	0	0	0	0	0	11	2	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6	15,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
Anidulafungin	abs.	0	0	0	0	12	0	1	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	92,3	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Caspofungin	abs.	0	0	0	0	11	2	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6	15,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
Itraconazol	abs.	2	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	15,4	84,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6
liposomales Amphotericin B	abs.	0	0	0	0	0	4	9	0	0	0	0	0	0	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,8	69,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben

abs., absolut; /, Konzentration nicht getestet
 Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
 Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.
 Die Toleranzbereiche, entsprechend EUCAST [9], in denen die MHK-Werte liegen sollten, sind farblich hinterlegt.



Tabelle 3b: Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte bei den Kontrollstämmen – Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm, 13 Bestimmungen

Antimykotikum	MHK (mg/l)													% der MHK-Werte im Toleranzbereich		
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32		64	≥128
Candida krusei ATCC 6258																
Amphotericin B	abs.: 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2	11	0	0	0	0	0	0	0	100,0
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	84,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
abs.: 0	0	0	0	0	0	0	2	10	0	0	0	0	0	0	0	76,9
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	76,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6
abs.: 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11	0	0	0	0,0
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	84,6	0,0	0,0	0,0	0,0
abs.: 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100,0
%	0,0	0,0	0,0	0,0	30,8	69,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6
abs.: 0	0	0	2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84,6
%	0,0	0,0	15,4	69,2	15,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
abs.: 0	0	0	6	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	0,0	0,0	46,2	53,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
abs.: 0	4	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	0,0	30,8	69,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
abs.: 0	0	0	0	0	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	92,3
%	0,0	0,0	0,0	0,0	76,9	23,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	92,3
abs.: 0	0	3	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	0,0	23,1	38,5	30,8	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
abs.: 0	0	0	0	0	0	4	9	0	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,8	69,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
Candida parapsilosis ATCC 22019																
Amphotericin B	abs.: 0	0	0	0	1	0	10	2	0	0	0	0	0	0	0	100,0
%	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7	0,0	76,9	15,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
abs.: 1	2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76,9
%	7,7	15,4	76,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6
abs.: 0	0	0	0	0	2	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
%	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	76,9	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
abs.: 1	4	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	92,3
%	7,7	30,8	61,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	92,3
abs.: 0	1	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100,0
%	0,0	7,7	69,2	23,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
abs.: 0	0	0	0	0	0	0	10	3	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	76,9	23,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
abs.: 0	0	0	0	0	0	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0	100,0
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	76,9	23,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben
abs.: 0	0	0	0	0	0	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	69,2	30,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	92,3
abs.: 1	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	7,7	92,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	92,3
abs.: 0	0	0	0	0	0	0	4	9	0	0	0	0	0	0	0	kein Toleranzbereich angegeben
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,8	69,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	kein Toleranzbereich angegeben

abs.: absolut; /, Konzentration nicht getestet
 Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
 Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.
 Die Toleranzbereiche, entsprechend EUCAST [9], in denen die MHK-Werte liegen sollten, sind farblich hinterlegt.

Tabelle 4a: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida albicans* (n=339) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R	
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128							
Amphotericin B	abs.	0	0	0	4	12	109	212	1	0	1	0	0	0	–	–	0,5	0,5	99,7	–	–	0,3
	kum-%	0,0	0,0	0,0	1,2	4,7	36,9	99,4	99,7	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
5-Fluorocytosin	abs.	–	–	318	17	2	0	1	0	0	1	0	0	0	–	–	≤0,031	≤0,031	–	–	–	–
	kum-%	–	–	93,8	98,8	99,4	99,4	99,7	99,7	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Fluconazol	abs.	–	–	–	131	181	24	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,125	99,7	0,0	1	0,3
	kum-%	–	–	–	38,6	92,0	99,1	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–
Voriconazol	abs.	326	10	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	0,0
	kum-%	96,2	99,1	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Posaconazol	abs.	264	73	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	0,0
	kum-%	77,9	99,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Micafungin	abs.	293	43	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	–
	kum-%	86,4	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Anidulafungin	abs.	300	35	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	0,0
	kum-%	88,5	98,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Caspofungin	abs.	21	79	132	105	2	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	0,031	0,063	–	–	–	–
	kum-%	6,2	29,5	68,4	99,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Itraconazol	abs.	–	333	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,016	≤0,016	–	–	–	–
	kum-%	–	98,2	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; –, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 4b: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida albicans* (n=339) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R	
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128							
Amphotericin B	abs.	0	0	0	0	4	51	273	9	1	1	0	0	0	–	–	0,5	0,5	99,4	–	–	0,6
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	16,2	96,8	99,4	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
5-Fluorocytosin	abs.	–	–	318	15	4	0	0	1	0	1	0	0	0	–	–	≤0,031	≤0,031	–	–	–	–
	kum-%	–	–	93,8	98,2	99,4	99,4	99,4	99,7	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Fluconazol	abs.	–	–	–	108	180	46	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,25	99,7	0,0	1	0,3
	kum-%	–	–	–	31,9	85,0	98,5	99,4	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–
Voriconazol	abs.	316	16	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	0,0
	kum-%	93,2	97,9	99,1	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Posaconazol	abs.	255	80	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	0,0
	kum-%	75,2	98,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Micafungin	abs.	280	54	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	–
	kum-%	82,6	98,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Anidulafungin	abs.	291	40	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,008	≤0,008	100,0	–	–	0,0
	kum-%	85,8	97,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Caspofungin	abs.	18	69	125	123	4	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	0,031	0,063	–	–	–	–
	kum-%	5,3	25,7	62,5	98,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Itraconazol	abs.	–	330	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	≤0,016	≤0,016	–	–	–	–
	kum-%	–	97,3	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	–	–

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; –, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 5a: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida glabrata* (n=116) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	%S	%I	%R
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128					
Amphotericin B	abs.	0	0	1	1	6	54	54	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100,0	0,0	0,0
	kum-%	0,0	0,0	0,9	1,7	6,9	53,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,5	1	100,0	0,0
5-Fluorocytosin	abs.	-	-	17,5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,031	≤0,031	-	-
	kum-%	-	-	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	≤0,031	≤0,031	-	-
Fluconazol	abs.	-	-	0	0	0	0	15	35	29	18	6	1	6	1	4	16	16	-	-
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	4,3	17,2	47,4	72,4	87,9	93,1	94,0	99,1	100,0	100,0	100,0	-	-
Voriconazol	abs.	0	2	10	30	36	5	2	7	2	0	0	0	0	0	0,125	0,5	-	-	-
	kum-%	0,0	1,7	10,3	36,2	67,2	86,2	90,5	92,2	98,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,125	0,5	-	-	-
Posaconazol	abs.	0	0	1	5	25	24	33	12	7	3	3	0	0	0	0,5	2	-	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,9	5,2	26,7	47,4	75,9	86,2	92,2	94,8	97,4	100,0	100,0	100,0	0,5	2	-	-	-
Micafungin	abs.	109	6	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,008	≤0,008	-	-	-
	kum-%	94,0	99,1	99,1	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	≤0,008	≤0,008	-	-	-
Anidulafungin	abs.	5	63	45	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	99,1	-	0,9
	kum-%	4,3	58,6	97,4	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,016	0,031	99,1	-	0,9
Caspofungin	abs.	0	0	1	60	54	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,063	0,125	-	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,9	52,6	99,1	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,063	0,125	-	-	-
Itraconazol	abs.	-	1	1	9	25	31	29	2	5	13	-	-	-	-	0,25	≥4	-	-	-
	kum-%	-	0,9	1,7	9,5	31,0	57,8	82,8	84,5	88,8	100,0	-	-	-	-	0,25	≥4	-	-	-

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; -, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 5b: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida glabrata* (n=116) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	%S	%I	%R
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128					
Amphotericin B	abs.	0	1	4	42	67	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	99,1	-	0,9
	kum-%	0,0	0,9	5,2	41,4	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	1	1	99,1	-	0,9
5-Fluorocytosin	abs.	-	-	17,5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,031	≤0,031	-	-	-
	kum-%	-	-	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	≤0,031	≤0,031	-	-	-
Fluconazol	abs.	-	-	0	0	0	0	3	14	28	33	20	10	0	3	4	16	-	-	-
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	14,7	38,8	67,2	84,5	93,1	97,4	100,0	4	16	-	-	-
Voriconazol	abs.	0	1	7	23	36	28	9	3	6	3	0	0	0	0	0,125	1	-	-	-
	kum-%	0,0	0,9	6,9	26,7	57,8	81,9	89,7	92,2	97,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,125	1	-	-	-
Posaconazol	abs.	0	0	2	3	20	18	36	19	6	4	4	0	0	0	0,5	4	-	-	-
	kum-%	0,0	0,0	1,7	4,3	21,6	37,1	68,1	84,5	89,7	93,1	96,6	100,0	100,0	100,0	0,5	4	-	-	-
Micafungin	abs.	108	7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,008	≤0,008	-	-	-
	kum-%	93,1	99,1	99,1	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	≤0,008	≤0,008	-	-	-
Anidulafungin	abs.	5	60	49	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	99,1	-	0,9
	kum-%	4,3	56,0	98,3	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,016	0,031	99,1	-	0,9
Caspofungin	abs.	0	0	1	60	53	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,063	0,125	-	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,9	52,6	98,3	99,1	99,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,063	0,125	-	-	-
Itraconazol	abs.	-	1	1	5	21	29	37	4	2	16	-	-	-	-	0,5	≥4	-	-	-
	kum-%	-	0,9	1,7	6,0	24,1	49,1	81,0	84,5	86,2	100,0	-	-	-	-	0,5	≥4	-	-	-

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; -, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 6a: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida krusei* (n=13) nach den MHK-Werten und Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128						
abs.	0	0	0	0	0	0	2	10	1	0	0	0	0	0	0	1	1	92,3	–	7,7	
kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	92,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	–	–	0	1	2	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25	0,5	–	–	
kum-%	–	–	0,0	7,7	23,1	76,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	–	–	–	0	0	0	0	0	0	1	3	9	0	0	0	0	16	16	–	–	
kum-%	–	–	–	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7	30,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	0	0	2	3	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25	0,5	–	–	–	
kum-%	0,0	0,0	0,0	15,4	38,5	76,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	2	1	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,063	0,125	–	–	–	
kum-%	0,0	15,4	23,1	61,5	92,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	1	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,063	–	–	–	
kum-%	0,0	7,7	69,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,031	100,0	–	0,0	
kum-%	0,0	23,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	0	0	0	11	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,25	–	–	–	
kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	–	0	2	2	7	2	0	0	0	0	–	–	–	–	–	0,125	0,25	–	–	–	
kum-%	–	0,0	15,4	30,8	84,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; –, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 6b: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida krusei* (n=13) nach den MHK-Werten und Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128						
abs.	0	0	0	0	0	0	1	8	4	0	0	0	0	0	0	1	2	69,2	–	30,8	
kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7	69,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	–	–	0	0	1	5	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	–	–	–	
kum-%	–	–	0,0	0,0	7,7	46,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	–	–	–	0	0	0	0	0	0	0	4	7	2	0	0	16	32	–	–	–	
kum-%	–	–	–	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,8	84,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	0	0	1	2	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25	0,5	–	–	–	
kum-%	0,0	0,0	0,0	7,7	23,1	61,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	0	1	3	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,25	–	–	–	–	
kum-%	0,0	0,0	7,7	30,8	76,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	1	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,063	–	–	–	–	
kum-%	0,0	7,7	69,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	2	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,031	100,0	–	0,0	
kum-%	0,0	15,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	0	0	0	0	11	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,25	–	–	–	
kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	84,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
abs.	–	0	1	3	4	5	0	0	0	0	–	–	–	–	–	0,125	0,25	–	–	–	
kum-%	–	0,0	7,7	30,8	61,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; –, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 7a: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida parapsilosis* (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	%S	%I	%R
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128					
Amphotericin B	abs.	0	0	0	1	5	18	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100,0	0,0	0,0
	kum-%	0,0	0,0	0,0	3,7	22,2	88,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
5-Fluorocytosin	abs.	-	-	24	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,063	-	-
	kum-%	-	-	88,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Fluconazol	abs.	-	-	-	2	8	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25	0,25	100,0	0,0
	kum-%	-	-	-	7,4	37,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Voriconazol	abs.	23	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,008	0,016	100,0	0,0
	kum-%	85,2	96,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Posaconazol	abs.	4	15	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	100,0	0,0
	kum-%	14,8	70,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Micafungin	abs.	0	0	0	0	5	19	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	18,5	88,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Anidulafungin	abs.	0	0	0	0	2	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25	1	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	7,4	66,7	81,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Caspofungin	abs.	0	0	0	0	8	18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	29,6	96,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Itraconazol	abs.	-	19	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,016	0,031	-	-
	kum-%	-	70,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; -, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 7b: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida parapsilosis* (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	%S	%I	%R	
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128						
Amphotericin B	abs.	0	0	0	0	3	12	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	100,0	0,0	0,0
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	55,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
5-Fluorocytosin	abs.	-	-	25	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,031	≤0,031	-	-	-
	kum-%	-	-	92,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Fluconazol	abs.	-	-	-	1	9	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25	0,25	100,0	0,0	0,0
	kum-%	-	-	-	3,7	37,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Voriconazol	abs.	14	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,008	0,031	100,0	0,0	0,0
	kum-%	51,9	85,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Posaconazol	abs.	4	11	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	100,0	0,0	0,0
	kum-%	14,8	55,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Micafungin	abs.	0	0	0	0	4	18	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	-	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	14,8	81,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Anidulafungin	abs.	0	0	0	0	13	8	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	-	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	48,1	77,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Caspofungin	abs.	0	0	0	0	6	18	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	-	-	-
	kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	22,2	88,9	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3	96,3
Itraconazol	abs.	-	17	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,016	0,031	-	-	-
	kum-%	-	63,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; -, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 8a: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida tropicalis* (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R			
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128									
abs.	0	0	0	0	0	5	19	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	100,0	–	–	0,0		
kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	18,5	88,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	
abs.	–	–	8	0	0	0	0	1	12	6	0	0	0	0	0	0	2	4	–	–	–	–	–	
kum-%	–	–	29,6	29,6	29,6	29,6	29,6	33,3	77,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	
abs.	–	–	–	1	21	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,25	0	0	0	0,0	
kum-%	–	–	–	3,7	81,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	7	7	18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,031	–	–	–	0,0	
kum-%	3,7	29,6	96,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	4	17	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	–	–	–	0,0	
kum-%	14,8	77,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	5	17	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	–	–	–	–	
kum-%	18,5	81,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–
abs.	7	8	16	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,031	–	–	–	0,0	
kum-%	3,7	33,3	92,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	0	1	0	22	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,063	0,125	–	–	–	–	
kum-%	0,0	3,7	3,7	85,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–
abs.	–	24	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,016	0,031	–	–	–	–	
kum-%	–	88,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; –, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 8b: Häufigkeitsverteilung der Stämme von *Candida tropicalis* (n=27) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der empfindlichen zu resistenten Stämmen (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm)

Antimykotikum	MHK (mg/l)																MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	%S	%I	%R			
	≤0,008	0,016	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	≥128									
abs.	0	0	0	0	0	3	17	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	100,0	–	–	–	0,0	
kum-%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	74,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	–	–	8	0	0	0	0	1	9	9	0	0	0	0	0	0	2	4	–	–	–	–	–	
kum-%	–	–	29,6	29,6	29,6	29,6	29,6	33,3	66,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–
abs.	–	–	–	0	20	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,25	0	0	0	0,0	
kum-%	–	–	–	0,0	74,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	0	5	21	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,031	–	–	–	0,0	
kum-%	0,0	18,5	96,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	3	18	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	–	–	–	0,0	
kum-%	11,1	77,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	3	19	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016	0,031	–	–	–	–	
kum-%	11,1	81,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–
abs.	7	7	16	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031	0,063	–	–	–	0,0	
kum-%	3,7	29,6	88,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
abs.	0	1	0	21	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,063	0,125	–	–	–	–	
kum-%	0,0	3,7	3,7	81,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–
abs.	–	23	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0,016	0,031	–	–	–	–	
kum-%	–	85,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolut; kum-%, kumulativ in %; –, Konzentration nicht getestet
Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist.
Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

Tabelle 9a: MHK-Werte (mg/l) der Isolate von seltenen *Candida*-Spezies (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 405 nm)

Spezies / Stamm-Nummer	Amphotericin B	5-Fluorocytosin	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol	Micafungin	Anidulafungin	Caspofungin	Itraconazol
<i>Candida dubliniensis</i> (n=6)									
PEG-10-48-72	0,125	≤0,031	0,125	≤0,008	0,016	0,016	0,031	2	≤0,016
PEG-10-73-12	0,125	≤0,031	≤0,063	≤0,008	0,016	0,031	0,031	0,125	≤0,016
PEG-10-84-38	0,063	≤0,031	≤0,063	≤0,008	0,016	≤0,008	0,016	0,063	≤0,016
PEG-10-87-49	0,125	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	≤0,008	0,031	0,25	≤0,016
PEG-10-106-54	0,25	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	≤0,008	0,031	0,125	≤0,016
PEG-10-106-69	0,063	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,016	0,031	0,063	≤0,016
<i>Candida guilliermondii</i> (n=2)									
PEG-10-99-12	0,25	≤0,031	0,5	≤0,008	0,016	0,031	2	0,5	0,125
PEG-10-109-59	0,25	≤0,031	2	0,031	≤0,008	0,031	0,031	0,125	≤0,016
<i>Candida kefyr</i> (n=2)									
PEG-10-72-29	1	≤0,031	0,125	≤0,008	0,016	0,031	0,016	0,063	≤0,016
PEG-10-103-13	0,5	0,063	0,125	≤0,008	0,031	0,016	0,031	0,063	≤0,016
<i>Candida lusitanae</i> (n=7)									
PEG-10-61-77	0,25	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	≤0,008	0,031	0,063	0,25
PEG-10-66-20	0,5	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,031	0,031	0,25	≤0,016
PEG-10-66-35	0,25	≤0,031	0,125	≤0,008	≤0,008	0,063	0,031	0,125	≤0,016
PEG-10-80-29	0,125	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,031	0,031	0,25	≤0,016
PEG-10-80-39	0,25	16	16	0,063	≤0,008	0,031	0,031	0,25	0,031
PEG-10-87-61	0,125	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,031	0,031	0,25	≤0,016
PEG-10-91-62	0,063	≤0,031	0,125	≤0,008	≤0,008	0,031	0,031	0,125	≤0,016
<i>Candida norvegensis</i> (n=1)									
PEG-10-109-69	1	0,25	4	0,063	0,031	0,031	0,016	0,063	0,125
<i>Candida orthopsilosis</i> (n=1)									
PEG-10-61-63	0,5	≤0,031	0,125	≤0,008	0,031	0,125	0,25	0,125	0,031
<i>Candida sp.</i> (n=1)									
PEG-10-48-80	0,5	≤0,031	0,25	≤0,008	≤0,008	≤0,008	0,016	0,031	≤0,016

Tabelle 9b: MHK-Werte (mg/l) der Isolate von seltenen *Candida*-Spezies (Ergebnisse n. 24 h und Messung bei Wellenlänge 450 nm)

Spezies / Stamm-Nummer	Amphotericin B	5-Fluorocytosin	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol	Micafungin	Anidulafungin	Caspofungin	Itraconazol
<i>Candida dubliniensis</i> (n=6)									
PEG-10-48-72	0,25	≤0,031	0,125	0,016	0,016	0,063	0,031	2	≤0,016
PEG-10-73-12	0,25	≤0,031	≤0,063	≤0,008	0,016	0,031	0,031	0,125	≤0,016
PEG-10-84-38	0,063	≤0,031	≤0,063	≤0,008	0,016	≤0,008	0,016	0,063	≤0,016
PEG-10-87-49	0,125	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,016	0,031	1	≤0,016
PEG-10-106-54	0,063	≤0,031	0,125	≤0,008	≤0,008	0,016	0,031	0,125	≤0,016
PEG-10-106-69	0,063	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,016	0,031	0,063	≤0,016
<i>Candida guilliermondii</i> (n=2)									
PEG-10-99-12	0,5	≤0,031	4	0,031	0,016	0,031	2	0,5	0,125
PEG-10-109-59	0,5	≤0,031	2	0,125	0,125	0,031	0,125	0,125	0,125
<i>Candida kefyr</i> (n=2)									
PEG-10-72-29	1	≤0,031	0,125	≤0,008	0,016	0,031	0,016	0,063	≤0,016
PEG-10-103-13	1	0,063	0,125	≤0,008	0,031	0,031	0,031	0,063	≤0,016
<i>Candida lusitanae</i> (n=7)									
PEG-10-61-77	0,25	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	≤0,008	0,031	0,063	0,25
PEG-10-66-20	0,5	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,031	0,031	0,25	≤0,016
PEG-10-66-35	0,125	≤0,031	0,125	≤0,008	≤0,008	0,063	0,031	0,125	≤0,016
PEG-10-80-29	0,125	≤0,031	≤0,063	≤0,008	≤0,008	0,031	0,063	0,25	≤0,016
PEG-10-80-39	0,5	16	16	0,063	0,016	0,031	0,031	0,25	0,031
PEG-10-87-61	0,125	≤0,031	0,125	≤0,008	≤0,008	0,031	0,031	0,25	≤0,016
PEG-10-91-62	0,063	≤0,031	0,125	≤0,008	≤0,008	0,031	0,031	0,125	≤0,016
<i>Candida norvegensis</i> (n=1)									
PEG-10-109-69	1	0,5	8	0,125	0,031	0,031	0,016	0,063	0,125
<i>Candida orthopsilosis</i> (n=1)									
PEG-10-61-63	0,5	≤0,031	0,125	0,016	0,031	0,125	0,25	0,125	0,031
<i>Candida sp.</i> (n=1)									
PEG-10-48-80	0,5	≤0,031	0,25	≤0,008	≤0,008	≤0,008	0,016	0,031	≤0,016

Tabelle 10: Stämme mit unterschiedlicher S,I,R-Bewertung bei Messung mit den Wellenlängen 405 nm und 450 nm, zwei Testungen

Stamm	Antimykotikum	1. Testung				2. Testung*			
		Wellenlänge 405 nm		Wellenlänge 450 nm		Wellenlänge 405 nm		Wellenlänge 450 nm	
		MHK (mg/l)	Bewertung	MHK (mg/l)	Bewertung	MHK (mg/l)	Bewertung	MHK (mg/l)	Bewertung
<i>Candida albicans</i> (n=1)									
PEG-10-103-6	Amphotericin B	0,5	S	2	R	0,5	S	2	R
<i>Candida glabrata</i> (n=1)									
PEG-10-61-81	Amphotericin B	1	S	2	R	1	S	2	R
<i>Candida krusei</i> (n=3)									
PEG-10-34-18	Amphotericin B	1	S	2	R	1	S	2	R
PEG-10-53-35	Amphotericin B	1	S	2	R	1	S	1	S
PEG-10-109-71	Amphotericin B	1	S	2	R	1	S	2	R

S, sensibel; I, intermediär; R, resistent

*In den Tabellen 4a und b, 5a und b sowie 6a und b wurden nur die Ergebnisse der 1. Testung und nicht die der Test-Wiederholung (2. Testung) berücksichtigt.

Tabelle 11a: Differenz zwischen den MHK-Werten von konventionellem und liposomalem Amphotericin B (24 h Inkubation, Wellenlänge 405 nm)

Spezies	MHK k-AMB minus MHK l-AMB	Differenz (in log MHK-Stufen)										n
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
<i>Candida albicans</i>	abs.	0	0	2	22	164	143	5	2	1	339	
	%	0,0	0,0	0,6	6,5	48,4	42,2	1,5	0,6	0,3		
<i>Candida glabrata</i>	abs.	0	0	2	11	50	41	11	1	0	116	
	%	0,0	0,0	1,7	9,5	43,1	35,3	9,5	0,9	0,0		
<i>Candida krusei</i>	abs.	0	0	0	1	10	2	0	0	0	13	
	%	0,0	0,0	0,0	7,7	76,9	15,4	0,0	0,0	0,0		
<i>Candida parapsilosis</i>	abs.	0	1	0	2	10	13	1	0	0	27	
	%	0,0	3,7	0,0	7,4	37,0	48,1	3,7	0,0	0,0		
<i>Candida tropicalis</i>	abs.	0	0	0	1	4	14	8	0	0	27	
	%	0,0	0,0	0,0	3,7	14,8	51,9	29,6	0,0	0,0		

k-AMB, konventionelles Amphotericin B; l-AMB, liposomales Amphotericin B; abs., absolut; %, absolut in Prozent

Tabelle 11b: Differenz zwischen den MHK-Werten von konventionellem und liposomalem Amphotericin B (24 h Inkubation, Wellenlänge 450 nm)

Spezies	MHK k-AMB minus MHK l-AMB	Differenz (in log MHK-Stufen)										n
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
<i>Candida albicans</i>	abs.	0	0	2	17	154	156	7	3	0	339	
	%	0,0	0,0	0,6	5,0	45,4	46,0	2,1	0,9	0,0		
<i>Candida glabrata</i>	abs.	0	0	0	9	53	44	9	1	0	116	
	%	0,0	0,0	0,0	7,8	45,7	37,9	7,8	0,9	0,0		
<i>Candida krusei</i>	abs.	0	0	0	1	8	4	0	0	0	13	
	%	0,0	0,0	0,0	7,7	61,5	30,8	0,0	0,0	0,0		
<i>Candida parapsilosis</i>	abs.	0	0	0	0	13	13	1	0	0	27	
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	48,1	48,1	3,7	0,0	0,0		
<i>Candida tropicalis</i>	abs.	0	0	1	0	5	14	7	0	0	27	
	%	0,0	0,0	3,7	0,0	18,5	51,9	25,9	0,0	0,0		

k-AMB, konventionelles Amphotericin B; l-AMB, liposomales Amphotericin B; abs., absolut; %, absolut in Prozent



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.
www.p-e-g.org

ISBN 978-3-00-040995-0